

ESTUDO DA PAPILOMATOSE CUTÂNEA EM BOVINOS LEITEIROS: COMPARAÇÃO DE DIFERENTES TRATAMENTOS

ANA PAULA IGLESIAS SANTIN¹ E LUIZ AUGUSTO BATISTA BRITO²

1. Professora Assistente MS da Escola de Veterinária – Universidade Federal de Goiás/UFG. E-mail: apis@vet.ufg.br
2. Professor Titular, Doutor do Depto. de Medicina Veterinária da Escola de Veterinária da UFG E-mail: labbrito@vet.ufg.br

RESUMO

Avaliação dos tratamentos empregados no controle da papilomatose cutânea bovina em rebanhos leiteiros, utilizando-se 120 animais, de diferentes propriedades, próximas ao município de Goiânia, Goiás. Os animais foram divididos em seis grupos de 20 bovinos, e cinco grupos deles submetidos a diferentes tratamentos, com um grupo controle, portanto. Utilizaram-se como tratamentos a autohemoterapia, o clorobutanol, a diaminazina, o levamisole e

a autovacina, e todos os grupos foram tratados com um intervalo de sete dias entre as aplicações, consecutivamente, durante quatro semanas. Procedeu-se à avaliação pela análise de variância, pelo teste Qui-quadrado e de Fisher. Os tratamentos não apresentaram diferença significativa quando usados em papilomas do tipo pedunculado; já o clorobutanol e a diaminazina foram os mais eficazes no tratamento de animais com papilomas do tipo plano.

PALAVRAS-CHAVE: Bovino, papilomatose, papilomavírus, tratamento.

SUMMARY

STUDY OF CUTANEOUS PAPILOMATOSIS IN DAIRY CATTLE: COMPARISON OF DIFFERENT TREATMENTS

The treatment of bovine cutaneous papillomatosis was evaluated in dairy cattle raised in different farms around Goiânia, Goiás, Brazil. One-hundred and twenty animals were divided into six groups, and five of them were used to test different treatments and the remaining was kept as a control. The treatments utilized were autohaemotherapy, chlorobutanol, diminazene, levamisole

and autogenous vaccine. All groups were treated weekly, during four consecutive weeks. Three different statistical tests were used to compare the results. The treatments did not show significant difference when used in pedunculated papillomas, on the other hand chlorobutanol and diminazene were more efficient in plan papillomas.

KEY WORDS: Bovine, papillomatosis, papillomavirus, treatment

INTRODUÇÃO

A papilomatose cutânea bovina é uma enfermidade infectocontagiosa, de origem viral, crônica, de caráter tumoral benigno e de natureza fibroepitelial, caracterizando-se por tumores localizados na pele e na mucosa (RICHTZENHAIN & RIBEIRO, 1982).

De acordo com CAMPO (1995) e LEUKUTOVÁ et al. (1998), seis papilomavírus bovinos foram identificados, a saber, PVB 1, 2, 3, 4, 5 e 6, sendo os papilomas pedunculados (PVB 2) e os papilomas planos (PVB 3) os mais comuns (DAL MOLIN CAPELLARO et al., 1978; LANCASTER & OLSON, 1982; RICHTZENHAIN & CONRADO RIBEIRO, 1982).

O animal acometido pela papilomatose pode apresentar complicações por feridas mecânicas, como hemorragias ou infecções secundárias, que ocorrem nos papilomas grandes ou nos aglomerados e podem levar a transtornos gerais tóxicos e até a septicemia (RICHTZENHAIN & CONRADO RIBEIRO, 1982; HAMA et al. 1988; ROSENBERGER, 1993).

Alguns animais podem apresentar cura espontânea, no entanto, na maioria das vezes, o tratamento é necessário, posto que, quando o número de papilomas é muito grande ou há uma grande quantidade de animais acometidos dentro da propriedade, há necessidade de se realizar tratamentos sistêmicos, alguns deles descritos a seguir (LANCASTER & OLSON, 1982; CORRÊA & CORRÊA, 1992).

De acordo com CORRÊA & CORRÊA (1992), a auto-hemoterapia promove um estímulo proteínico inespecífico e, ainda, segundo KLEMPARSKAYA et al. (1986), em casos de doenças inflamatórias crônicas, pode levar a uma reativação orgânica. Os produtos da degradação eritrocitária são conhecidos por estimular a eritropoiese e ativar o sistema imune normal, permitindo a manutenção da homeostasia. De acordo com LOBATO & BIRGEL JR. (2000), no caso da papilomatose bovina, quando o organismo do animal absorve o sangue venoso, o sistema imune é ativado e passa a produzir anticorpos contra o papiloma, o que leva à eliminação da enfermidade.

Dentre os compostos químicos usados, clorobutanol tem apresentado resultados significativos em animais acometidos pela papilomatose cutânea, tanto cães como bovinos (VIANNA, 1967; VIANNA, 1973; SILVA et al., 2001).

Já o diaceturato de diaminazina atua sobre a papilomatose cutânea bovina, e não apresenta diferença de eficiência, quando administrada semanal ou quinzenalmente (CARVALHO et al., 1968).

Quanto ao levamisole, o seu potencial foi avaliado em pacientes que apresentavam desordens imunológicas congênitas e adquiridas, mediante a migração de leucócitos, e os achados sugerem que o tratamento com este composto estimula a produção de mediadores da imunidade celular e ativa a população de linfócitos T (FLESH et al., 1982; SARTI, 1993).

Segundo JARRET et al. (1990a), JARRET et al. (1990b) e CAMPO (1997), a utilização de vacinas tem sido ocasionalmente bem-sucedidas no entanto, ainda não se determinaram os fatores que influenciam no resultado, mas acredita-se que a resposta imunitária desenvolvida contra o papilomavírus seja tipo-específica, conferindo proteção somente contra o vírus homólogo ao da vacina. NDARATHI & MBUTHIA (1994) verificaram que a vacina indivíduo-específica é muito mais eficaz que a espécie-específica, porque esta última é produzida com a cepa causadora da enfermidade; já a espécie-específica pode ser formada por uma cepa diferente do vírus que acomete o animal, não promovendo, dessa forma, resposta imunológica contra o papiloma.

Assim, no presente trabalho, apresenta-se uma avaliação da resposta aos diferentes tratamentos utilizados para a papilomatose cutânea bovina, com vistas a definir qual deles é mais eficaz tanto para animais acometidos por papilomas planos quanto pedunculados.

MATERIAL E MÉTODOS

Escolheram-se aleatoriamente propriedades em um raio de até 200 quilômetros, a partir dos limites do município de Goiânia, Goiás, utilizando-se como critério a necessidade de ter no seu plantel animais de aptidão leiteira acometidos pela papilomatose cutânea bovina.

Foram utilizados 120 bovinos – 21 machos e 99 fêmeas –, 43 deles com idade inferior a dois anos e 77 adultos. Todos esses animais eram provenientes de diferentes graus de sangue de *Bos Taurus* (raça Holandês Malhado de Preto e Branco, Holandês Malhado de Vermelho e Branco e Jersey), portadores de variados tipos de papilomas cutâneos (pedunculado, plano e misto – ambos ao mesmo tempo) e diversos graus de papilomatose (leve, moderado e severo).

A intensidade da papilomatose foi determinada a partir da contagem de papilomas, classificada em leve (um a 20 papilomas), moderada (21 a 80 papilomas) e intensa (igual ou superior a 81 papilomas).

Os bovinos selecionados, após avaliação clínica, foram divididos, ao acaso, em seis grupos, de

vingte animais cada, e todos os tratamentos foram realizados com intervalo de sete dias entre as aplicações, durante um período de quatro semanas consecutivas.

Grupos e tratamentos

- Grupo 1 – auto-hemoterapia – foram colhidos 20 mL de sangue venoso, mediante vasopunção da veia jugular externa ou veia caudal, com garroteamento manual do vaso, utilizando-se seringas plásticas descartáveis de 20 mL, sem anticoagulante e agulhas descartáveis. Imediatamente após a colheita, o sangue era aplicado por via intramuscular na região glútea do bovino (CORRÊA & CORRÊA, 1992).
- Grupo 2 – clorobutanol – administrado na dosagem de 50 mg/kg/PV, por via subcutânea, conforme indicação do fabricante do produto;
- Grupo 3 – diaminazina – utilizada na dosagem de 3,5 mg/kg/PV, administrada por via intramuscular profunda, conforme indicação do fabricante do produto;
- Grupo 4 – levamisole – utilizada uma dosagem de 7,5 mg/kg/PV, aplicada por via subcutânea (SARTI, 1993);
- Grupo 5 – autovacina – administrada por via subcutânea na dose de 15 mL no primeiro dia, 10 mL na segunda aplicação, 15 mL na terceira e 10 mL no último dia de tratamento. O processamento da vacina foi realizado no Laboratório de Virologia do Departamento de Medicina Veterinária Preventiva da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Goiás, de acordo com protocolo de manipulação usado pelo próprio laboratório (SOUZA, 1999);
- Grupo 6 – controle – os animais deste grupo não receberam nenhum medicamento.

Todos os animais foram observados e avaliados durante 13 semanas, e utilizou-se o seguinte critério diante dos tratamentos: resposta excelente, com regressão de, no mínimo, 85% das verruga; resposta boa, com regressão entre 75% a 84%; resposta regular, com regressão entre 65% a 74%; resposta ruim, com regressão inferior a 65%. O tratamento foi considerado eficaz quando a resposta dos bovinos foi excelente ou boa, e ineficaz quando a resposta dos animais foi regular ou ruim.

O estudo estatístico, para comparação dos tratamentos, foi feito por meio da Análise de Variância, do Teste de Qui-Quadrado e do Teste de Fisher (SAMPAIO, 1998). Foram consideradas nes-

te trabalho diferenças significativas quando “p” apresentou valores inferiores a 0,05. Valores entre 0,05 e 0,1 foram considerados como tendência de ocorrer significância (LITTLE & HILLS, 1978).

RESULTADOS

A cura espontânea ocorreu em dois animais do grupo controle, em diferentes propriedades. Ambos eram adultos, infectados com papilomas do tipo plano e com grau de infecção moderado.

Na Tabela 1, observa-se que a auto-hemoterapia foi eficaz contra a papilomatose cutânea bovina em dez animais. No entanto, não apresentou a eficácia desejada em outros dez. Ao comparar-se o grupo da auto-hemoterapia com o grupo controle, pôde-se constatar, mediante o Teste de Fisher, que a auto-hemoterapia mostrou-se significativamente eficaz, quando comparada com o controle ($p=0,0069$).

O grupo do clorobutanol obteve eficácia em doze bovinos, sendo que oito não responderam ao tratamento. Ao realizar-se a comparação entre esse grupo e o grupo controle, pelo Teste de Fisher, verificou-se que o clorobutanol foi significativamente eficaz ($p=0,0011$), como pode ser observado na Tabela 1.

Na Tabela 1, nota-se também que o tratamento com diaminazina foi eficaz em nove bovinos, mas não para onze. Ao comparar-se o grupo controle com o grupo da diaminazina, por meio do Teste de Fisher, constatou-se que a droga foi significativamente eficaz ($p=0,0154$).

Dos vinte animais tratados com vacina, dez apresentaram boa resposta enquanto nos outros dez o tratamento não mostrou ser eficaz, como pode ser constatado na Tabela 1. Ao comparar-se o Grupo 5 (vacina) com o grupo controle, observou-se mediante o Teste de Fisher que a vacina foi significativamente eficaz ($p=0,0069$).

Na Tabela 1, ainda, verifica-se que o levamisole foi eficaz em cinco animais e não obteve resposta satisfatória em quinze bovinos. Ao realizar-se o Teste de Fisher, foi observado que ele não apresentou eficácia significativa, quando comparado com o grupo controle ($p=0,2037$).

Ao realizar-se, por meio do Teste Qui-quadrado corrigido, a comparação da eficácia entre to-

dos os grupos tratados, observou-se que o Grupo 1 (auto-hemoterapia), o Grupo 3 (diaminazina) e o Grupo 5 (autovacina) não apresentaram diferença significativa na eficácia da resposta à papilomatose cutânea bovina, em relação aos demais grupos e entre si ($c^2=1,57$; $p=0,813$), como pode ser verificado na Tabela 1.

TABELA 1. Eficácia dos tratamentos com clorobutanol, auto-hemoterapia, autovacina, diaminazina e levamisole.

Tratamentos	Eficácia do tratamento		Total
	Eficaz	Não eficaz	
Clorobutanol	12	8	20
Autohemoterapia	10	10	20
Autovacina	10	10	20
Diaminazina	9	11	20
Levamisole	5	15	20
Total	46	54	100

* No grupo controle só dois animais apresentaram cura espontânea, enquanto dezoito permaneceram doentes.

O tipo de papiloma mostrou influenciar na resposta dos animais tratados contra papilomatose cutânea bovina. Neste estudo, os bovinos acometidos pelos dois tipos de papilomas ao mesmo tempo não apresentaram resposta satisfatória diante de nenhum dos tratamentos. No entanto, os animais acometidos por papilomas pedunculados demonstraram uma tendência de melhor resposta do que aqueles acometidos por papilomas planos, diante dos diversos tratamentos utilizados, como pôde ser verificado pelo tratamento estatístico ($c^2=2,79$; $p=0,095$) (Tabela 2).

TABELA 2. Comparação entre a resposta dos animais tratados de acordo com o tipo de papiloma, por meio do Teste de Qui-Quadrado.

Tipo de papiloma	Resposta dos animais		
	Excelente/Boa	Regular/Ruim	Total
Pedunculado	19 (15,33)	10 (13,67)	29
Plano	27 (30,67)	31 (27,33)	58
Total	46	41	87

Na Tabela 3, em que se compara a eficácia da vacina em diferentes idades, por meio do Teste Exato de Fisher, verifica-se que o Grupo 5 (vacina) demonstrou ser influenciado diretamente pela idade, obtendo-se, portanto, respostas significativamente melhores desse tratamento em bovinos jovens ($p=0,0098$).

TABELA 3. Comparação entre as respostas dos animais tratados com vacina de acordo com a faixa etária, por meio do Teste de Fisher.

Faixa etária	Resposta dos animais tratados com vacina		
	Excelente/Boa	Regular/Ruim	Total
Jovem	9	3	12
Adulto	1	7	8
Total	10	10	20

No Grupo 5 (vacina) os animais acometidos por papilomas pedunculados tenderam a apresentar melhores respostas do que aqueles infectados por papilomas planos ($p=0,06$) (Tabela 4).

TABELA 4. Comparação entre as respostas dos animais tratados com vacina de acordo com o tipo de papiloma, por meio do Teste de Fisher.

Tipo de papiloma	Resposta dos animais tratados com vacina		
	Excelente/Boa	Regular/Ruim	Total
Pedunculado	9	3	12
Plano	1	4	5
Total	10	7	17

No Grupo 2 (clorobutanol) verificou-se que o tratamento apresentou uma tendência de agir melhor nos animais adultos do que nos jovens ($p=0,052$), constatado por meio do Teste de Fisher (Tabela 5).

TABELA 5. Comparação entre as respostas dos animais tratados com clorobutanol de acordo com a faixa etária, por meio do Teste de Fisher.

Faixa etária	Resposta dos animais tratados com vacina		
	Excelente/Boa	Regular/Ruim	Total
Jovem	2	5	7
Adulto	10	3	13
Total	12	8	20

Para a comparação com o clorobutanol, utilizado no tratamento de papilomas planos em animais adultos e o grupo controle, foi realizado o Teste de Fisher, em que o Grupo 2 (vacina) demonstrou ser significativamente eficaz, quando comparado com o grupo controle ($p=0,0004$) (tabela 6).

O tratamento com diaminazina foi significativamente eficaz em bovinos adultos com papilomas planos, quando comparado com o grupo controle ($p=0,01$), mediante o Teste de Fisher.

Ao comparar-se a eficácia do clorobutanol e da diaminazina, em animais adultos e com papilomas planos, verificou-se, por meio do Teste de Fisher, que o clorobutanol foi mais eficaz que a diaminazina ($p=0,04$).

TABELA 6. Comparação entre a eficácia do tratamento com o clorobutanol e o grupo controle, em animais adultos e acometidos por papilomas planos, por meio do Teste de Fisher.

Tratamentos	Eficácia do tratamento em animais adultos e acometidos por papilomas planos		
	Eficaz	Não eficaz	Total
Clorobutanol	11	5	16
Diaminazina	8	8	16
Total	19	13	32

* No grupo controle, só dois animais apresentaram cura espontânea, enquanto dezoito permaneceram doentes.

Todos os tratamentos, quando utilizados em animais jovens e com papilomas pedunculados, apre-

sentaram, estatisticamente, por meio do teste de Fisher, a mesma eficiência ($p=0,24$).

No decorrer do experimento, dois animais acometidos por uma alta carga de papilomas pedunculados vieram a óbito.

No último mês do estudo, dois bovinos jovens infectados com papilomas do tipo pedunculado começaram a desenvolver papilomas do tipo plano, apesar de terem apresentado uma resposta satisfatória aos tratamentos.

Em todos os grupos tratados observou-se uma resposta tardia aos diferentes tratamentos, e a grande maioria apresentou uma resposta satisfatória após o terceiro mês do início do experimento.

DISCUSSÃO

No presente experimento relatado, 50% dos 20 animais do Grupo 1 (auto-hemoterapia) responderam ao tratamento, mas a auto-hemoterapia não demonstrou diferença de eficácia para os distintos tipos de papilomas. Vale assinalar que SILVA et al. (2001) relataram que, dos 63 bovinos tratados com auto-hemoterapia, somente 38,09% apresentaram uma boa resposta, mostrando-se mais eficaz em papilomas do tipo pedunculado, do que do tipo plano.

O clorobutanol, quando administrado em animais com papilomas pedunculados, não apresentou resultados diferentes dos demais tratamentos. No entanto, para os papilomas planos, foi este o tratamento que apresentou maior eficácia. RITHTZENHAIN & CONRADO RIBEIRO (1982), CORRÊA & CORRÊA (1992), LOBATO & BIRGEL (2000) citam a utilização do clorobutanol na papilomatose cutânea bovina, mas não mencionam dose nem eficiência do tratamento. Já no trabalho de VIANNA (1967), a utilização do clorobutanol, em 29 bovinos, apresentou eficácia de 100%, cuja cura foi observada em no máximo sessenta dias. Esses resultados contrariam os relatados no presente estudo, observando-se uma eficiência de somente 60%, e um período, na maioria das vezes, superior a noventa dias para que ocorresse a cura, resultados que são mais próximos aos descritos por SILVA et al. (2001), em que o clorobutanol apresentou uma eficácia de 42%.

No presente estudo, a diaminazina apresentou uma eficácia de 45% e mostrou-se mais eficiente em papilomas planos, com resultados mais satisfatórios do que os encontrados por SILVA et al. (2001), com uma cura de 27% dos 69 bovinos tratados com esta droga. Esses autores demonstraram melhores resultados em papilomas do tipo pedunculado (23,18%), do que nos do tipo plano (15,94%). Essa diferença de resultados pode ter ocorrido em virtude do manejo realizado em cada propriedade, uma vez que fatores como estresse, nutrição, presença de parasitos, entre outros, podem influir na resposta imunológica do animal (GRANDIN, 1997).

JAYAPPA & LOKEN (1982) e SARTI (1993) relatam a ação estimulante do levamisole na resposta imune celular mediada, mas os resultados descritos no presente trabalho demonstram que a eficiência do levamisole no tratamento da papilomatose cutânea bovina foi de apenas 25%, o que demonstra a reduzida ação terapêutica da droga. É preciso dizer que a literatura pertinente ao assunto demonstra que são escassos os estudos relativos à eficiência do tratamento do levamisole contra a papilomatose cutânea bovina.

No presente experimento, a eficácia da vacina foi de 50%, enquanto SILVA et al. (2001) descreveram 73,13% de cura. WADHWA et al. (1995), tratando sete bovinos acometidos com a papilomatose cutânea, relataram a cura de cinco desses (71,4%). No entanto, de acordo com DAL MOLIN CAPELLARO et al. (1978), a vacina ameniza o problema mas não o resolve definitivamente. Segundo LEE & OLSON (1969), RICHTZENHAIN et al. (1982), a vacina apresenta respostas variáveis de indivíduo para indivíduo, o que torna a reprodução e a interpretação dos resultados pouco confiáveis.

Neste estudo, a vacina mostrou atuar melhor em bovinos jovens do que nos adultos, confirmando observação de DAL MOLIN CAPELLARO et al. (1978).

O tratamento para papilomas planos não apresentou bons resultados, principalmente naqueles localizados nos tetos e úbere. Relato semelhante foi descrito por DAL MOLIN CAPELLARO et al. (1978), que mencionam que os papilomas atípicos resistem ao tratamento com a vacina. Já WADHWA et al. (1995) citam que a vacina autógena apresen-

tou bons resultados tanto em papilomas planos quanto pedunculados.

No presente estudo, verificou-se a cura espontânea de dois animais com papilomatose cutânea bovina, achados semelhantes descritos por LEE & OLSON (1969), SOMVANSI et al. (1988) e CAMPO (1997). Entretanto, WILLIAN et al. (1992) relataram não ter observado a cura espontânea em nenhum animal utilizado no seu experimento.

CONCLUSÃO

Em todos os tratamentos utilizados, com exceção do levamisole, os animais apresentaram melhores respostas do que os bovinos pertencentes ao grupo controle.

A autovacina foi mais eficiente nos animais jovens e com papilomas pedunculados. Já o clorobutanol e a diaminazina foram mais eficazes nos adultos com papilomas planos, sendo o primeiro composto químico o de maior poder curativo.

REFERÊNCIAS

- CAMPO, M.S. Infection by bovine papillomavirus and prospects for vaccination. **Trends Microbiol**, v. 3, n. 3, p. 92-97, 1995.
- CAMPO, M.S. Bovine papillomavirus and cancer. **Vet J**, v. 154, n. 3, p. 175-88, 1997.
- CARVALHO, F.V.; PEREIRA, P.C.; BIRGEL, E.H. **Tratamento da papilomatose bovina pelo diacetato do di(4-amidinofenil)-(N-1,3)-triazeno**. Faculdade de Medicina Veterinária da USP, 1968, 5p.
- CORRÊA, W.M.; CORRÊA, C.N.M. **Enfermidades infecciosas dos mamíferos domésticos**. 2.ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1992. 843p.
- DAL MOLIN CAPELLARO, C.E.M.P.; RIBEIRO, L.O.C.; MUELLER, S.B.K.; PIEGAS, N.S. Estudo da morfologia e histopatologia de diferentes tipos de papilomas bovinos. **Biológico**, v. 44, p.307-316, 1978.
- FLESH, J.; JAREL, W.; NELKEN, D. Immunopotentiating effect of levamisole in the

- prevention of bovine mastitis, fetal death and endometritis. **Vet Rec**, v. 111, n. 3, p. 56-57, 1982.
- GRANDIN, T. Assessment of stress during handling and transport. **J Anim Sci**, v. 71, p. 249-257, 1997.
- HAMA, C.; MATSUMOTO, T.; FRANCESCHINI, P.H. Papilomatose bovina: avaliação clínica de diferentes produtos utilizados no controle e tratamento. **Ciência Vet**, v. 2, n. 2, p. 14-15, 1988.
- JARRET, W.F.H.; O'NEIL, B.W.; GAUKROGER, J.M.; LAIRD, H.M.; SMITH, K.T.; CAMPO, M.S. Studies on vaccination against papillomaviruses: a comparison of purified virus, tumour extract and transformed cells in prophylactic vaccination. **Vet Rec**, v. 126, p. 449-552, 1990.
- JARRET, W.F.H.; O'NEIL, B.W.; GAUKROGER, J.M.; LAIRD, H.M.; SMITH, K.T.; CAMPO, M.S. Studies on vaccination against papillomaviruses: the immunity after infection and vaccination with bovine papillomaviruses of different types. **Vet Rec**, v. 126, p. 473-475, 1990.
- JAYAPPA, J.G.; LOKEN, K.I. Enhancement of the chemotactic response of bovine polymorphonuclear leukocytes by levamisole. **Am J Vet Res**, v. 43, n. 12, p. 2138-2142, 1982.
- KLEMPARSKAYA, N.N.; SHALNOVA, G.A.; ULANOVA, A.M.; KUZMINA, T.D.; CHUHORV, A.V. Immunomodulating effect of autohaemotherapy (a literature review). **J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol**, v. 30, n. 3, p. 331-336, 1986.
- LANCASTER, W.D.; OLSON, C. Animal papillomaviruses. **Microbiol Reviews**, v. 46, n. 2, p. 191-207, 1982.
- LEE, K.P.; OLSON, C. Histochemical studies of experimentally produced bovine fibropapillomas. **J Investigative Dermatol**, v. 52, n. 5, p. 454-464, 1969.
- LEVKUTOVÁ, M.; REVOJÁ, V.; LEVKUT, M.; LENG, L. Subpopulation of lymphocytes in cattle naturally infected with papillomavirus. **Acta Vet Hung**, v. 46, n. 1 p. 13-18, 1998.
- LITTLE, T.M., HILLS, F.J. **Agricultural experimentation: design and analysis**. New York: John Wiley & Sons, 1978. 350p.
- LOBATO, Z.; BIRGEL JR, E. Verrugas atrapalham a produção. **Produtor Parmalat**, n. 37, p. 36-39, mar .2000. [Painel].
- NDARATHI, C.M.; MBUTHIA, P.G.. Individual bovine-specific and species-specific autogenous vaccine in treatment of bovine cutaneous papillomatosis. **Indian J. Anim. Sci.**, v. 64, n. 3, p. 218-221, 1994.
- RICHTZENHAIN, L.J.; CONRADO RIBEIRO, L.O. Papilomatose bovina (verruca-figueira). **Rev. Bras. Med. Vet.**, v. 5, n. 3, p. 7-11, 1982.
- ROSENBERGER, G. **Exame clínico dos bovinos**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. 419p.
- SAMPAIO, I.B.M. **Estatística aplicada à experimentação animal**. Belo Horizonte: Fundação de Ensino e Pesquisa em Medicina Veterinária e Zootecnia, 1998. 221p.
- SARTI, E.C. **Uso do levamisole como adjuvante no tratamento de mastite subclínica bovina**. Belo Horizonte, 1993. 36p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, 1993.
- SILVA, L.A.F.; SANTIN, A.P.I.; FIORAVANTI, M.C.S.; DIAS FILHO, F.C.; EURIDES, D. Papilomatose bovina: comparação e avaliação de diferentes tratamentos. **Hora Veterinária**, n. 121, p. 55-60, 2001.
- SOUZA, A.M. Professor do Departamento de Medicina Veterinária da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Goiás, Campus II – Samambaia, CP 131, Goiânia, Goiás, 1999.
- VIANNA, C.H.M. **Contribuição ao tratamento da papilomatose bovina**. Curitiba, 1967. 12p. Dissertação (Doutorado) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 1967.
- VIANNA, C.H.M. Tratamento da papilomatose canina pelo III-tricloro-2-metil-2-propanol (clorobutanol). **Arq Biol Tecnol**, v. 16, p. 89-91, 1973.
- WADHWA, D.R.; PRASAD, B.; RAO, V.N.; SINGH, M. Efficacy of auto-immunization in bovine cutaneous papillomatosis. **Indian Vet J**, v. 71, p. 971-972, 1995.